

PROČ...

**... je mortalita v souvislosti
se septickým šokem
stále tak vysoká ?**

Kula R., FN & LF OU, Ostrava
Kula R Jr., KNTB Zlín & LF MU Brno



PROČ...

... a proč se nemění, byť se
v péči zlepšujeme ☹ ☹

Kula R., FN & LF OU, Ostrava
Kula R Jr., KNTB Zlín & LF MU Brno



Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

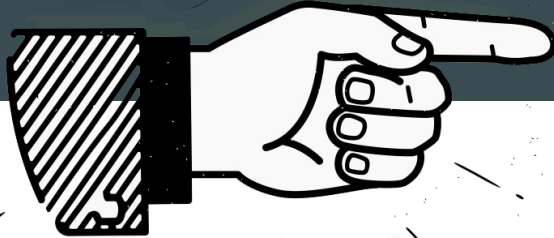


Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2001



The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*



ABSTRACT

Background Goal-directed therapy has been used for severe sepsis and septic shock in the intensive care unit. This approach involves adjustments of cardiac preload, afterload, and contractility to balance oxygen delivery with oxygen demand. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of early goal-directed therapy before admission to the intensive care unit.

Methods We randomly assigned patients who arrived at an urban emergency department with severe sepsis or septic shock to receive either six hours of early goal-directed therapy or standard therapy (as a control) before admission to the intensive care unit.

THE systemic inflammatory response syndrome can be self-limited or can progress to severe sepsis and septic shock.¹ Along this continuum, circulatory abnormalities (intravascular volume depletion, peripheral vasodilatation, myocardial depression, and increased metabolism) lead to an imbalance between systemic oxygen delivery and oxygen demand, resulting in global tissue hypoxia or shock.² An indicator of serious illness, global tissue hypoxia is a key development preceding multiorgan failure and death.² The trajectory during the critical "g ... protocol arm

... **EGDT Trial**

... časná fáze léčby SS

60-denní mortalita: 44%

Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2022



Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2022

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 30, 2022

VOL. 386 NO. 26

Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock

T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, J. Wetterslev, P. Sivapalan, J.H. Laake, M. Cronhjort, S.M. Jakob, M. Cecconi, M. Nalos, M. Ostermann, M. Malbrain, V. Pettilä, M.H. Møller, M.-B.N. Kjær, T. Lange, C. Overgaard-Steensen, B.A. Brand, M. Winther-Olesen, J.O. White, L. Quist, B. Westergaard, A.B. Jonsson, C.J.S. Hjortsø, N. Meier, T.S. Jensen, J. Engstrøm, L. Nebrich, N.C. Andersen-Ranberg, J.V. Jensen, N.A. Joseph, L.M. Poulsen, L.S. Herløv, C.G. Sølling, S.K. Pedersen, K.K. Knudsen, T.S. Straarup, M.L. Vang, H. Bundgaard, B.S. Rasmussen, S.R. Aagaard, T. Hildebrandt, L. Russell, M.H. Bestle, M. Schönemann-Lund, A.C. Brøchner, C.F. Elvander, S.K.L. Hoffmann, M.L. Rasmussen, Y.K. Martin, F.F. Friberg, H. Seter, T.N. Aslam, S. Ådnøy, P. Seidel, K. Strand, B. Johnstad, E. Joelsson-Alm, J. Christensen, C. Ahlstedt, C.A. Pfortmueller, M. Siegemund, M. Greco, J. Raděj, M. Kříž, D.W. Gould, K.M. Rowan, P.R. Mouncey, and A. Perner, for the CLASSIC Trial Group*

... **CLASSIC Trial**

... časná fáze léčby SS

ABSTRACT

... the treatment of patients who are in septic shock, but higher fluid volumes have been associated with harm in patients

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the

Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2022

CLASSIC Trial Group



CZECH



SWEDEN



BELGIUM



DENMARK



SWITZERLAND



ITALY



FINLAND



UNITED KINGDOM



NORWAY

... 9 evropských států
... **1554 pacientů**
... **v septickém šoku**

Look



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

2022

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 30, 2022

VOL. 386 NO. 26

Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock

T.S. Meyhoff, P.B. Hjortrup, J. Wetterslev, P. Sivapalan, J.H. Laake, M. Cronhjort, S.M. Jakob, M. Cecconi, M. Nalos, M. Ostermann, M. Malbrain, V. Pettilä, M.H. Møller, M.-B.N. Kjær, T. Lange, C. Overgaard-Steensen, B.A. Brand, M. Winther-Olesen, J.O. White, L. Quist, B. Westergaard, A.B. Jonsson, C.J.S. Hjortsø, N. Meier, T.S. Jensen, J. Engstrøm, L. Nebrich, N.C. Andersen-Ranberg, J.V. Jensen, N.A. Joseph, L.M. Poulsen, L.S. Herløv, C.G. Sølling, S.K. Pedersen, K.K. Knudsen, T.S. Straarup, M.L. Vang, H. Bundgaard, B.S. Rasmussen, S.R. Aagaard, T. Hildebrandt, L. Russell, M.H. Bestle, M. Schönemann-Lund, A.C. Brøchner, C.F. Elvander, S.K.L. Hoffmann, M.L. Rasmussen, Y.K. Martin, F.F. Friberg, H. Seter, T.N. Aslam, S. Ådnøy, P. Seidel, K. Strand, B. Johnstad, E. Joelsson-Alm, J. Christensen, C. Ahlstedt, C.A. Pfortmueller, M. Siegemund, M. Greco, J. Raděj, M. Kříž, D.W. Gould, K.M. Rowan, P.R. Mouncey, and A. Perner, for the CLASSIC Trial Group*

... **CLASSIC Trial**

... časná fáze léčby SS

90-denní mortalita: 42%

... the treatment of patients who are in septic shock. Fluid resuscitation is essential to maintain adequate tissue perfusion, but higher fluid volumes have been associated with harm in patients. ...

Mortalita v souvislosti se SS ...



... se za 20 let významně **NESNÍŽILA !!!**



Mortalita v souvislosti se SS ...



... se za 20 let významně **NESNÍŽILA !!!**

... a to navzdory tomu, že jsme schopni **bravurně zvládnout** (**určitě lépe jak Rivers a spol. 😊**) časnou fázi léčby SS, tedy léčbu infekce a odpovědi na infekci

... my nesporně **umíme ATB léčbu** → **PCT u většiny pacientů klesá** (na 4-5 den lze ATB EX)

... my nesporně **umíme podporu krevního oběhu** → **NOR u většiny pacientů klesá** (na 3-4 den lze NOR EX)

... my nesporně **umíme ovlivnit zánět** → **IL-6 u většiny pacientů klesá** (na 3-4 den lze HCT EX)

Mortalita v souvislosti se SS ...



... se za 20 let významně **NESNÍŽILA !!!**

... a to navzdory tomu, že jsme schopni **bravurně zvládnout** (**určitě lépe jak Rivers a spol. 😊**) časnou fázi léčby SS, tedy léčbu infekce a odpovědi na infekci

... my nesporně umíme ATB léčbu → **PCT u většiny pacientů klesá**

... my nesporně umíme podporu krevního oběhu → **NOR u většiny pacientů klesá (na 3-4 den lze NOR EX)**

MORTALITU !!!

... my nesporně umíme ovlivnit zánět → **IL-6 u většiny pacientů klesá (na 3-4 den lze IL-6 EX)**





Co s tím udělat ???...

42% je hodně vysoká mortalita...

Co je příčinou tohoto jevu ????

Kde hledat odpověď ???...

Možné trajektorie pacienta ...



... prijatého **s dg septický šok** u ktorého byla zahájená **tradiční léčba** (ATB, tekutiny + vazopresory, kortikoidy ...)

... **cca 10% pacientů**

... příčinou je zvykle **extrémně agresivní infekční agens** (pyogenní streptokok, pneumokok ...) s excesivní zánětovou odpovědí ($\uparrow\uparrow$ IL-6)

... příčinou úmrtí je hemodynamické selhání – zvykle **kardiogenní fenotyp septického šoku** (hypotenze je výsledkem vazodilatace a současně kardiodeprese - \downarrow CO, \downarrow LVEF)

... za 3-4 dny EX NOR a EX HCT

... za 4-5 dnů EX ATB

... do 6 dnů významný pokles SOFA, extubován a dimitován z ICU na standard

... **cca 40% pacientů**

Možné trajektorie pacienta ...



... prijatého **s dg septický šok** u kterého byla zahájena **tradiční léčba** (ATB, tekutiny + vazopresory, kortikoidy ...)

... za 3-4 dny EX NOR a EX HCT

... za 4-5 dnů EX ATB

... **ale nenásleduje významný pokles SOFA skóre** (špatně se budí, nelze odpojit od UPV, bez diuretik oligurie, netolerují enterál, jsou dependentní na nízké dávce NOR ...) = **protrahované MODS**

... **cca 50% pacientů a POLOVINA Z NICH DO 90 DNŮ ZEMŘE**

2/3 podíl na celkové mortalitě septického šoku

Pokud chceme snížit 90 denní mortalitu na septický šok, pak toto je důležitá podskupina pacientů kterým je potřeba se věnovat.

Akorát nevíme CO JIM JE je a CO MÁME S NIMI DĚLAT ☹

Příčina **setrvalého MODS** ... ??



... tj. **alterované katabáze**

- „*catabasis*“ = ústup choroby + návrat ke zdraví

Podobně jako u jiných chronických zánětových onemocnění
se zdá, že hlavní příčinou setrvalého MODS je

ALTERACE REZOLUCE ZÁNĚTU

Gudernatsch V et al. *Immunotargets Ther.* 2020; 9:31-41.

- alterace **deaktivace zánětové odpovědi**
- alterace „**po-zánětového úklidu**“
 - = ↓ **autofagie**
 - = ↓ **lymfatické drenáže** (finální „spláchnutí“ debris)

... jakákoliv z výše uvedených alterací je spojená s **protrahovaným „*functio laesa*“** (= protrahované MODS)

Deaktivace zánětu ...

... obnáší řadu kroků



Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

- útlum produkce a současná degradace chemokínů a pro-IR cytokinů
- zastavení tkáňové infiltrace aktivovanými leukocyty
- apoptóza „již vycestovaných“ leukocytů s expresí „*find me*“ a „*eat me*“ signálu
- fagocytóza apoptotických leukocytů tkáňovými makrofágy (tzv. efferocytoza)
- konverze makrofágů z pro-zánětové formy (M1) na pro-rezoluční formu (M2) s produkcí „hojivých faktorů“ – TGF, VEGF

Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

- **útlum produkce** a současná degradace chemokínů a **pro-IR cytokinů**
- zastavení tkáňové infiltrace aktivovanými leukocyty
- apoptóza „již vycestovaných“ leukocytů s expresí „*find me*“ a „*eat me*“ signálu
- fagocytóza apoptotických leukocytů tkáňovými makrofágy (tzv. efferocytoza)
- **konverze makrofágů z pro-zánětové formy (M1) na pro-rezoluční formu (M2)** s produkcí „hojivých faktorů“ – TGF, VEGF

Deaktivace zánětu ...



... obnáší řadu kroků

... je humorálně a celulárně regulovaná (není to pasivní děj!)

- mimo jiné, to vytváří **předpoklad pro terapeutický tj. pro-rezoluční zásah**

pro zastavení IR...



nature
immunology

Nat Immunol. 2001 Jul;2(7):612-9.

Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution

Bruce D. Levy, Clary B. Clish, Birgitta Schmidt, Karsten Gronert and Charles N. Serhan

Leukotrienes (LTs) and prostaglandins (PGs) amplify acute inflammation, whereas lipoxins (LXs) have unique anti-inflammatory actions. Temporal analyses of these eicosanoids in clinical and experimental exudates showed early coordinate appearance of LT and PG with polymorphonuclear neutrophil (PMN) recruitment. This was followed by LX biosynthesis, which was concurrent with spontaneous resolution. Human peripheral blood PMNs exposed to PGE₂ (as in exudates) switched

STOP signál pro zastavení IR...



nature
immunology

Nat Immunol. 2001 Jul;2(7):612-9.

Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution

Bruce D. Levy, Clary B. Clish, Birgitta Schmidt, Karsten Gronert and Charles N. Serhan

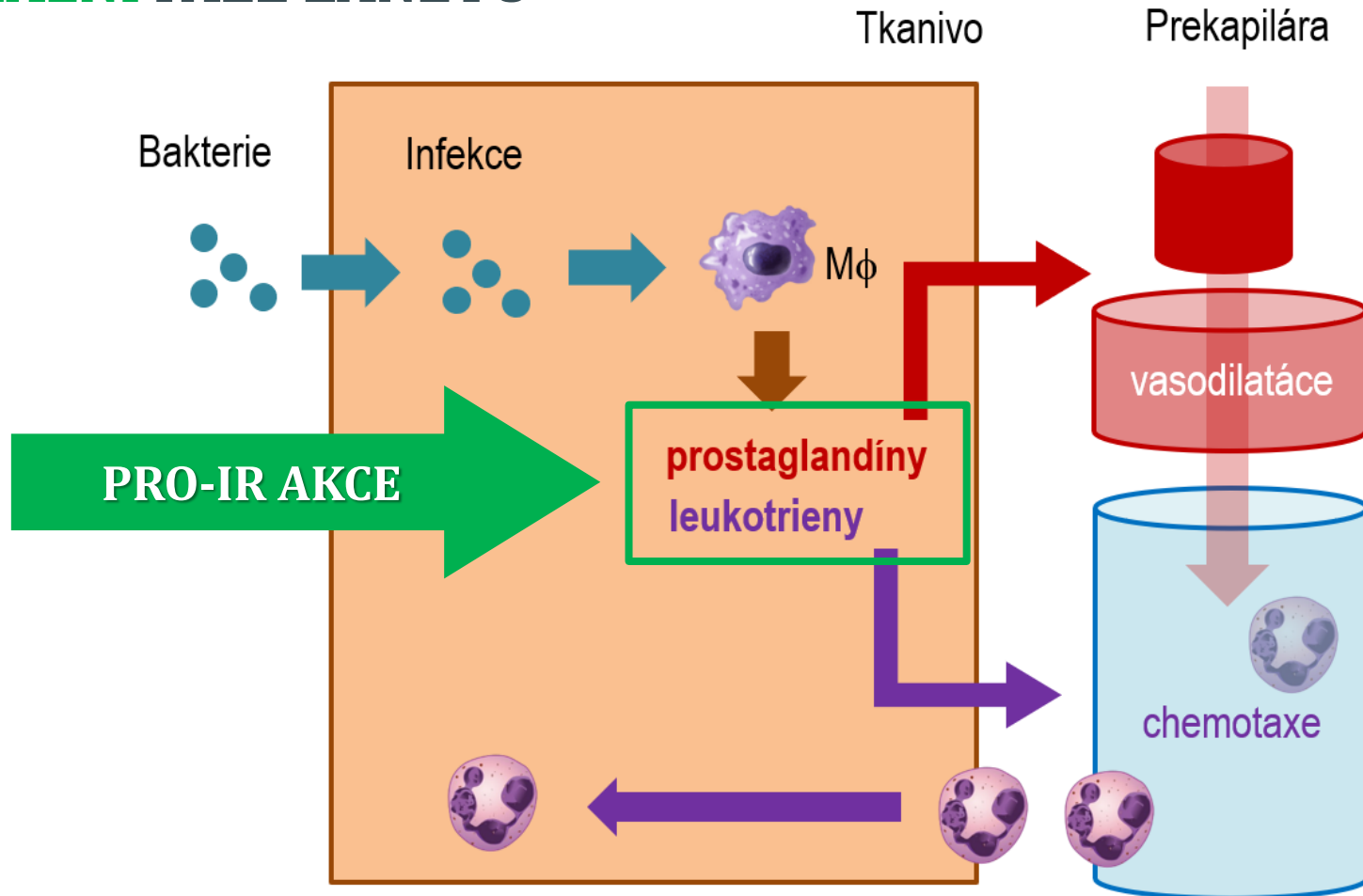
Leukotrienes (LTs) and prostaglandins (PGs) amplify acute inflammation, whereas lipoxins (LXs) have unique anti-inflammatory actions. Temporal analyses of these eicosanoids in clinical and experimental exudates showed early coordinate appearance of LT and PG with polymorphonuclear neutrophil (PMN) recruitment. This was followed by LX biosynthesis, which was concurrent with spontaneous resolution. Human peripheral blood PMNs exposed to PGE₂ (as in exudates) switched

... souvisí **s dynamikou akce eicosanoidů**
v zánětovém exudátu

STOP signál pro zastavení IR...



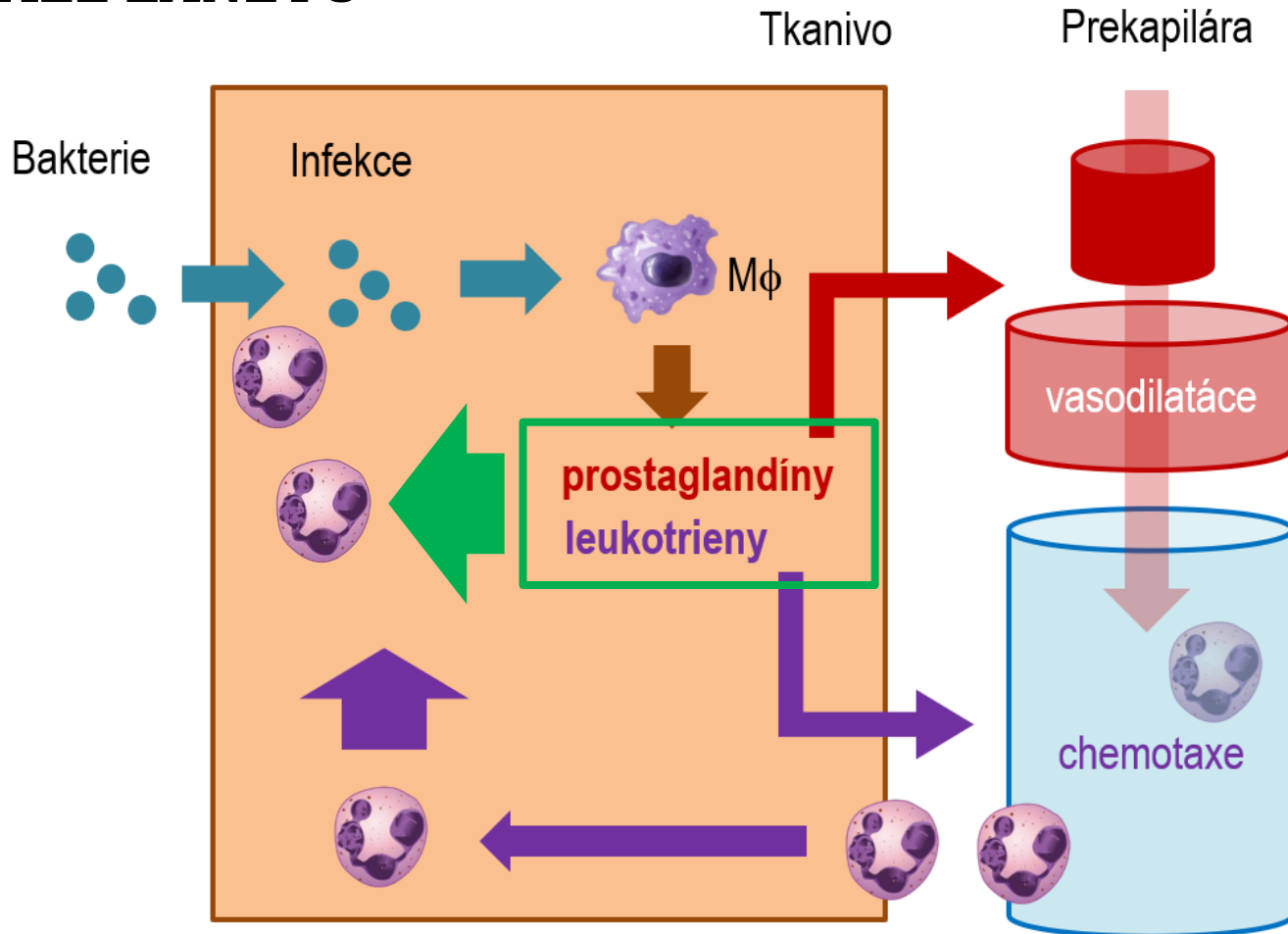
INICIÁLNÍ FÁZE ZÁNĚTU



STOP signál pro zastavení IR...



POZDNÍ FÁZE ZÁNĚTU

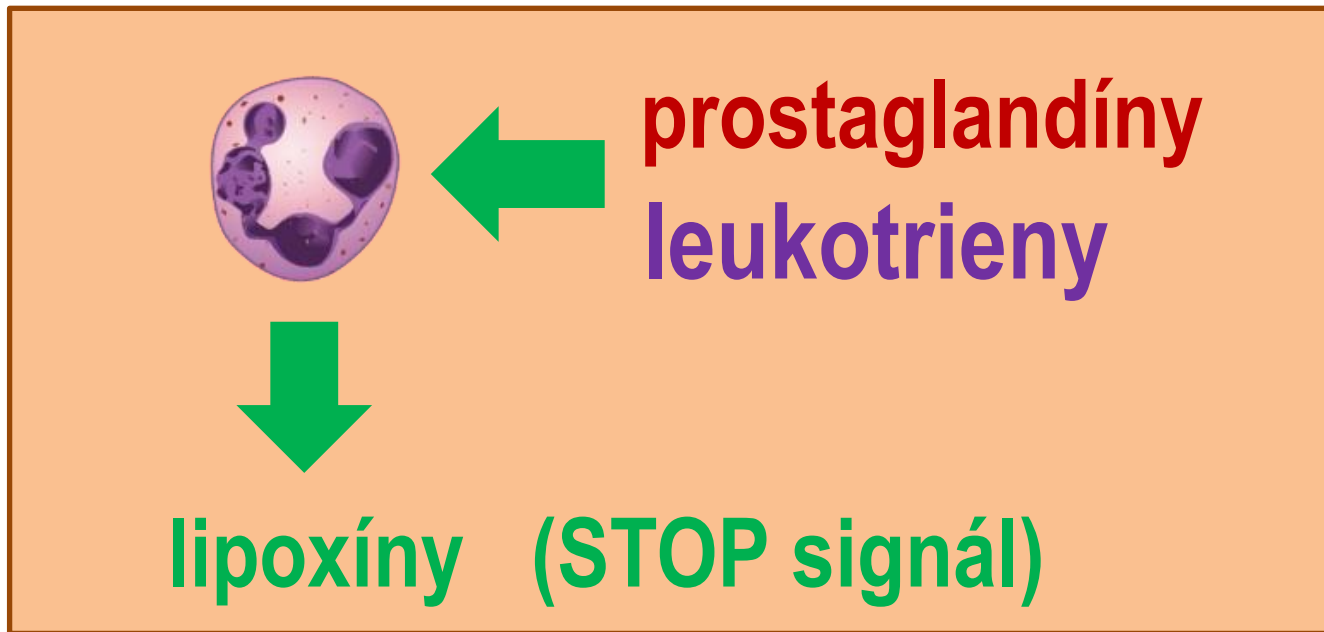


STOP signál pro zastavení IR...



POZDNÍ FÁZE ZÁNĚTU

Tkanivo (EXUDÁT)

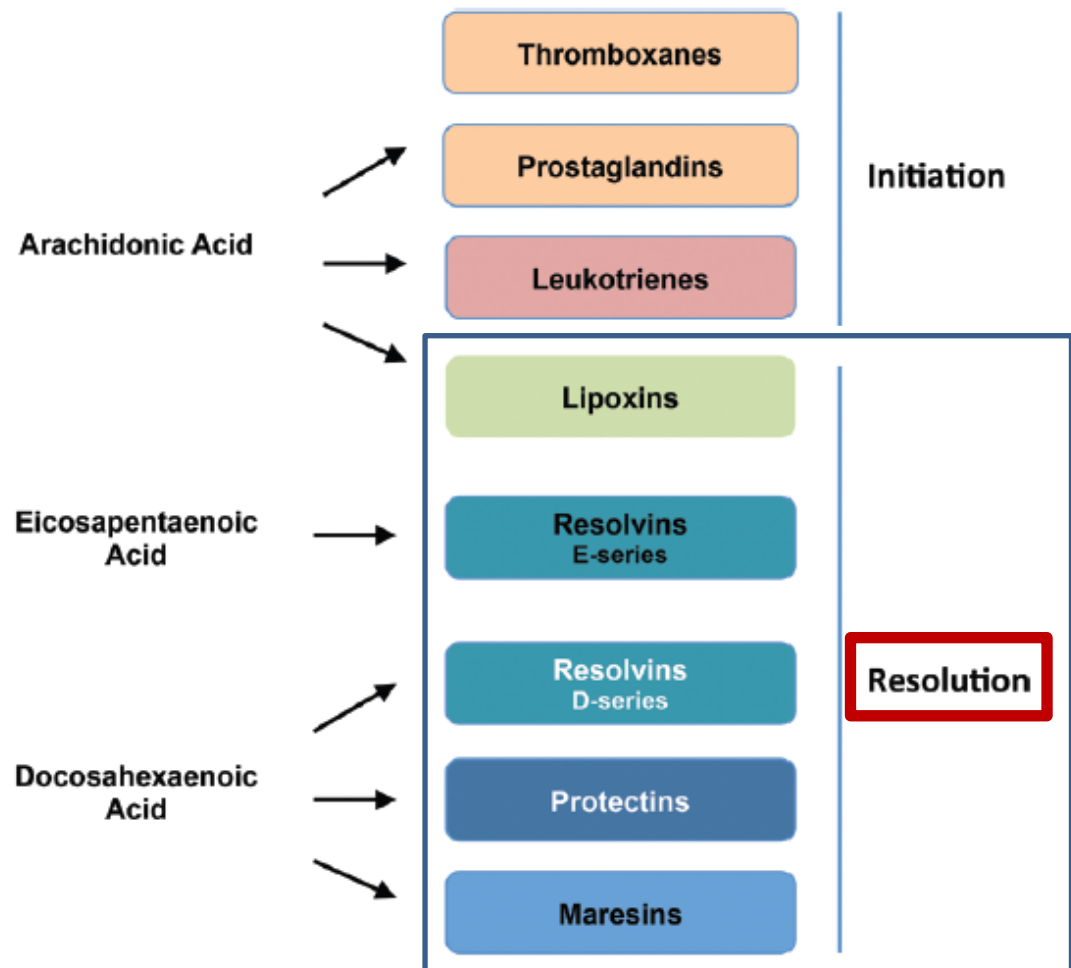


- ↓ PMN rekrutment, ↑ apoptozu PMN, ↑ efferocytozu, ↑ konverzi
- ↓ M1Φ na M2Φ, **aktivace syntézy dalších lipidových mediátorů**

SPMs ...



... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“

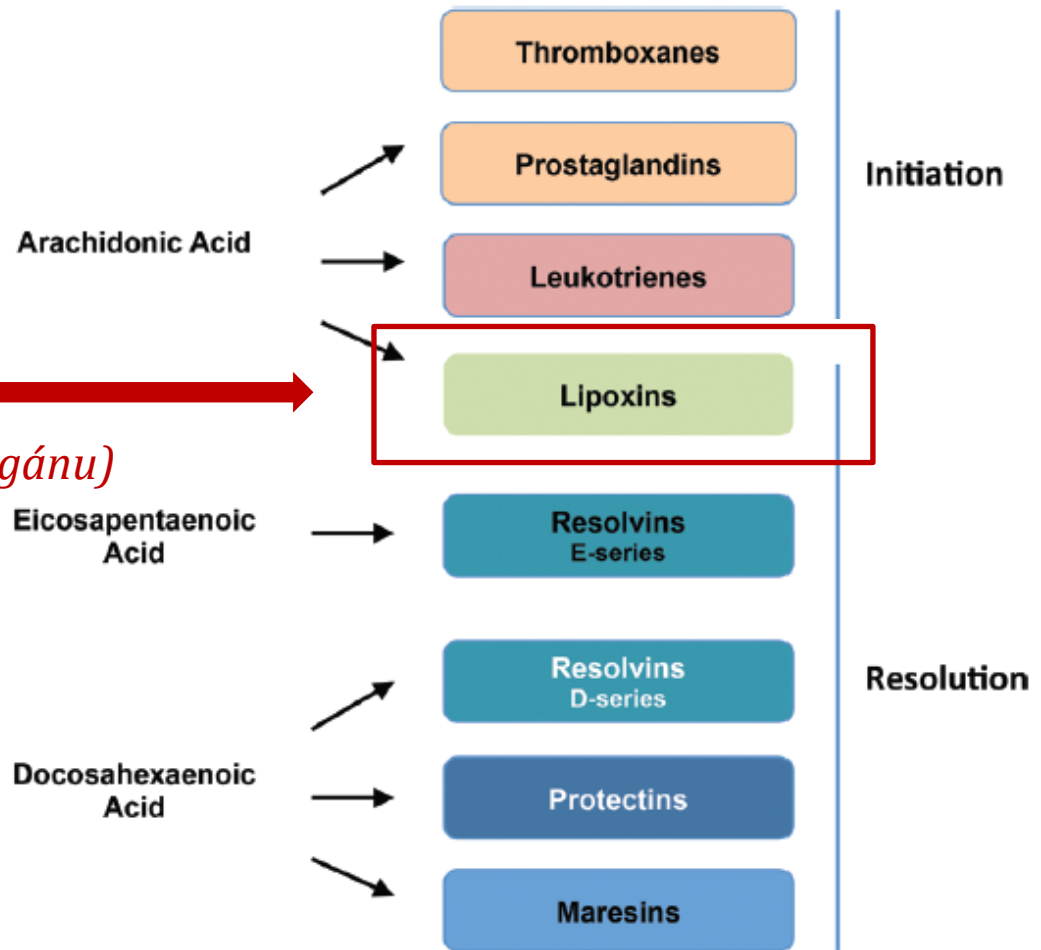


SPMs - agonisté...



... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“

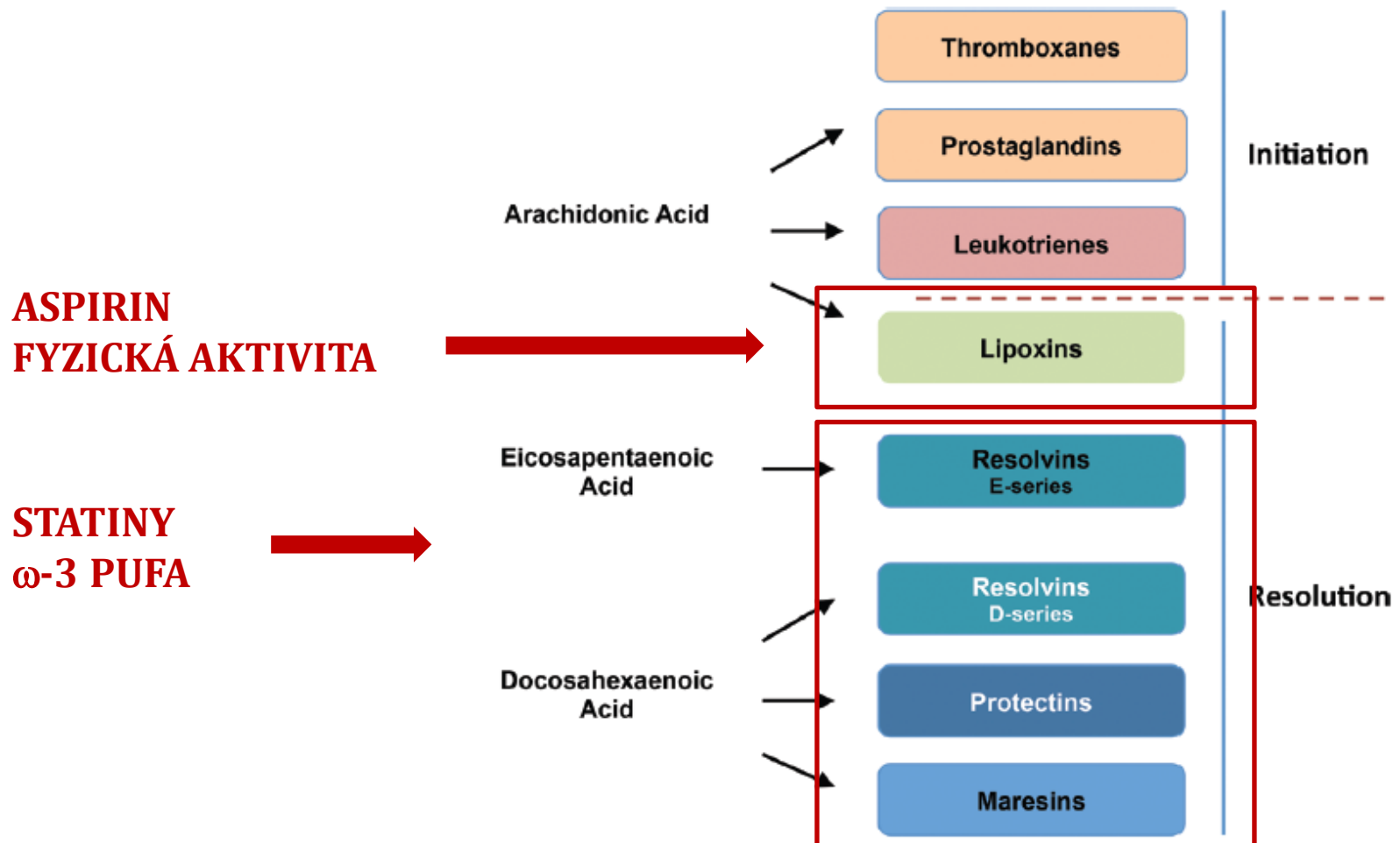
ASPIRIN
FYZICKÁ AKTIVITA
(„používání“ nemocného orgánu)



SPMs - agonisté...



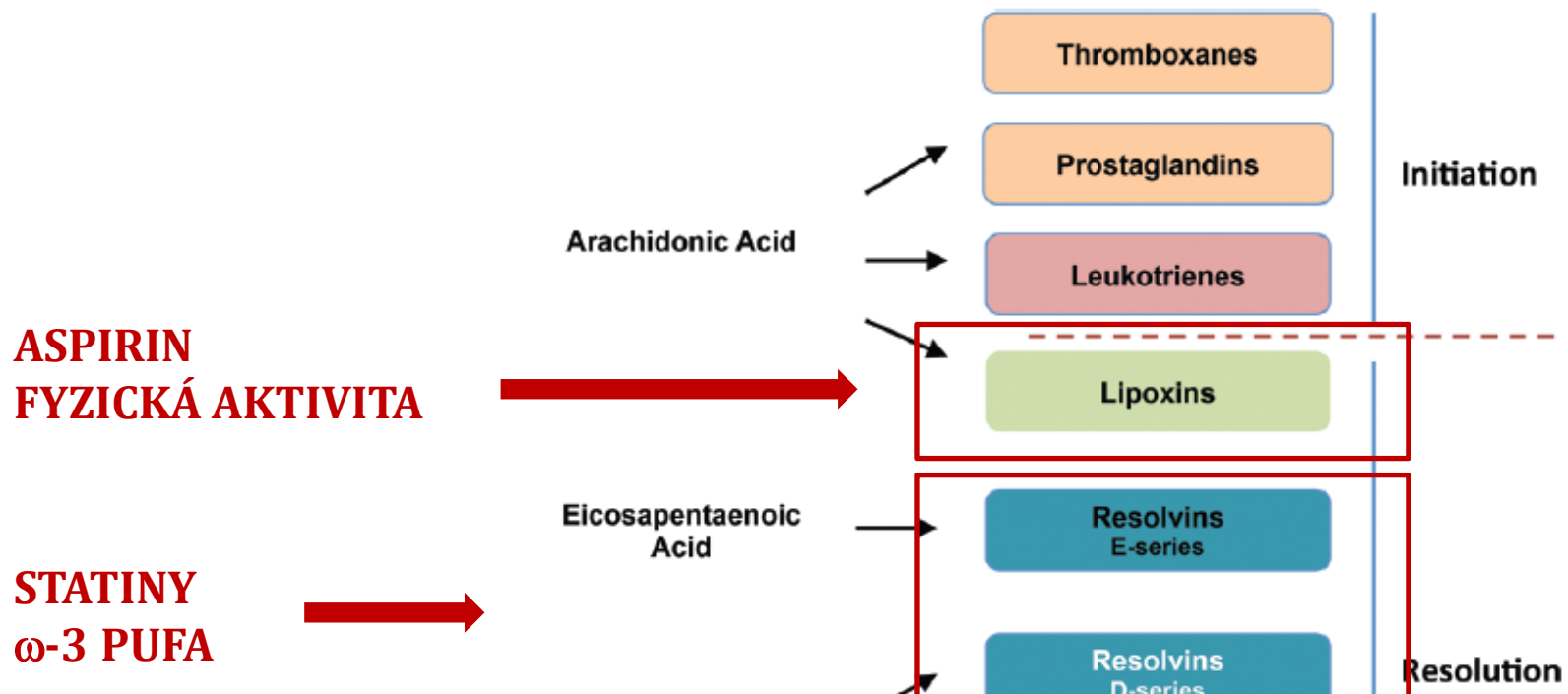
... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“



SPMs - agonisté...



... = „Specialized pro-resolving lipid mediators“



Nevidím žádný důvod, abychom je **ve fázi vážnoucí rezoluce zánětové odpovědi** nepoužili, zvláště když je pacient měl v chronické medikaci

Pozánětový úklid...



MECHANIZMY REZOLUCE ZÁNĚTU

- deaktivace zánětové odpovědi
- „po-zánětový úklid“

Trajektorie pacienta (inzult ... zánět ... autofagie ... recovery)

Excesivní zánět

... generuje „NEPOŘÁDEK“

Autofagie + LD

... generuje „ÚKLID“

Inzult

Trajektorie pacienta (inzult ... zánět ... autofagie ... recovery)

Excesivní zánět

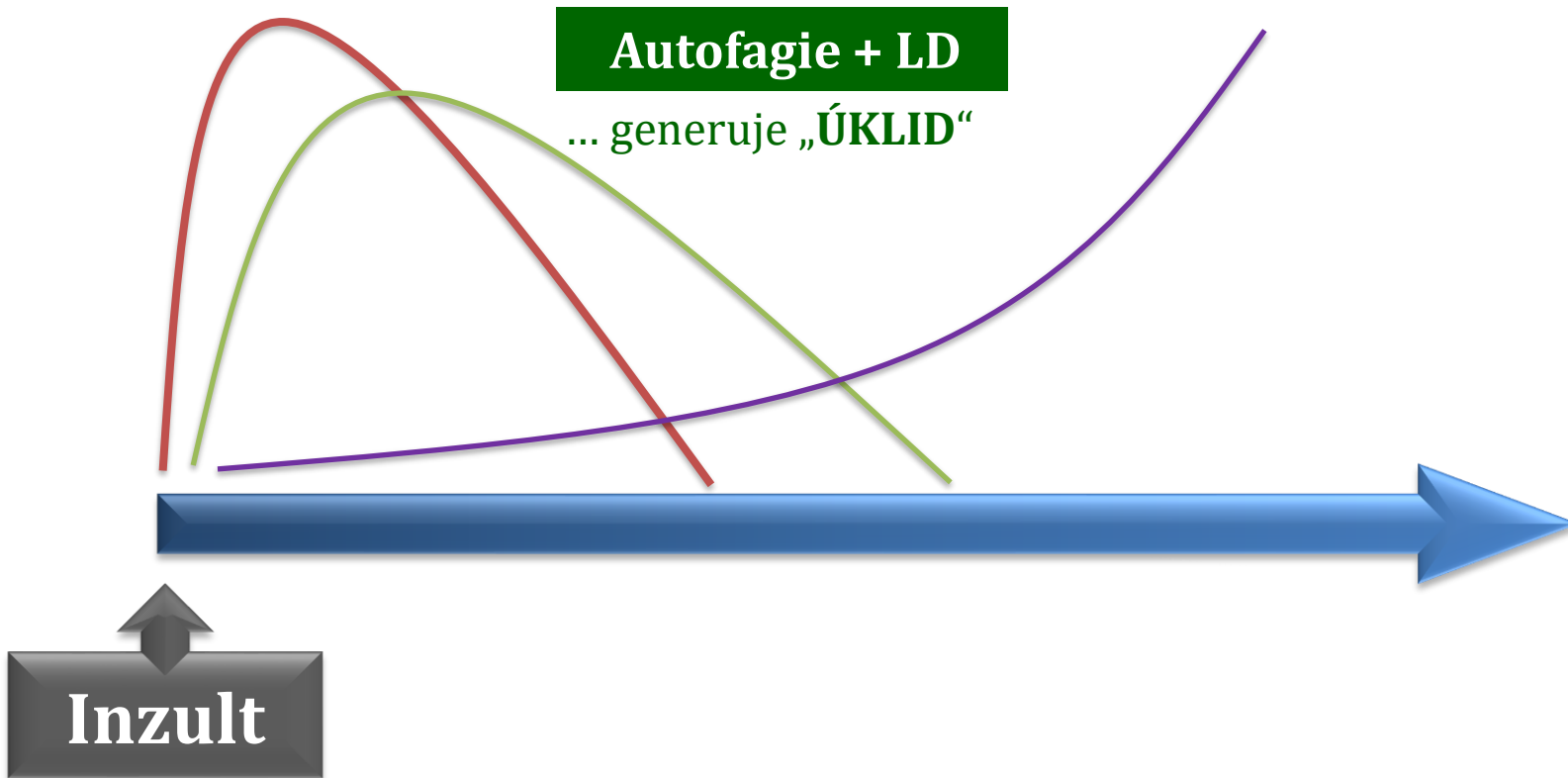
... generuje „NEPOŘÁDEK“

Catabase

... generuje „OBNOVU“ org. funkce

Autofagie + LD

... generuje „ÚKLID“



Autofagie ...

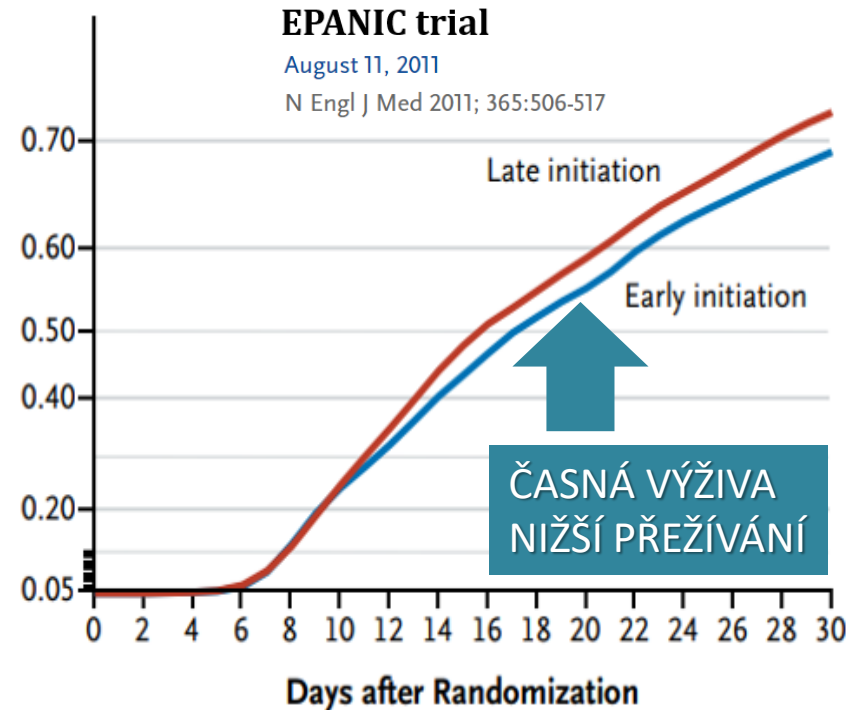
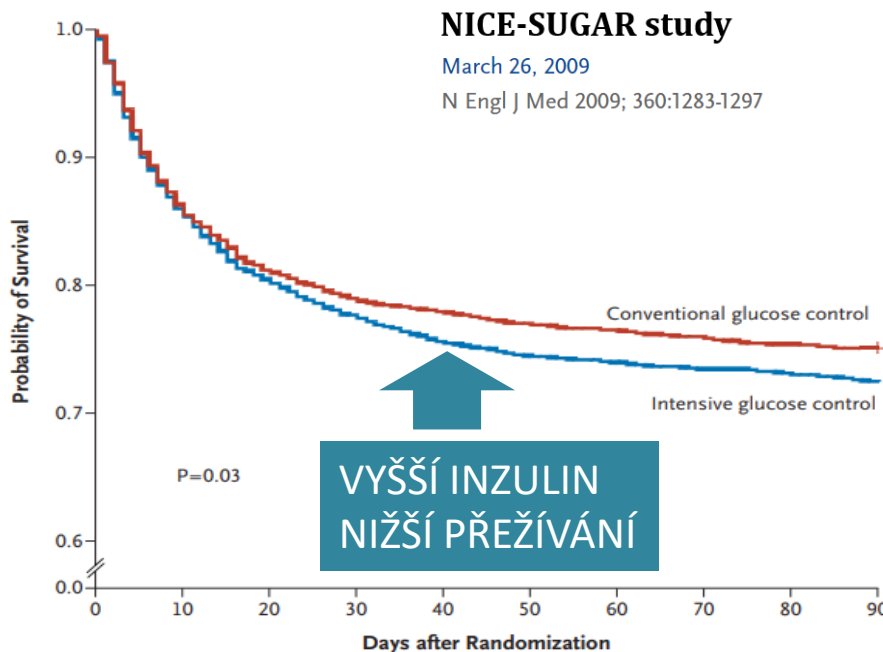


... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...



Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

... problém je v tom, že „*at the bedside*“ zatím nejsme schopni zjistit, jestli u pacienta autofagie „běží“, nebo již „skončila“ ☹

Autofagie ...



... pro intenzivisty známy pojem v souvislosti s **rizikem útlumu autofagie** (= pozánětového úklidu) **neoptimálně načasovanou nutriční podporou** (EPANIC trial) a zřejmě také i **časnou kontrolou glykemie inzulinem** (NICE SUGAR trial) ...

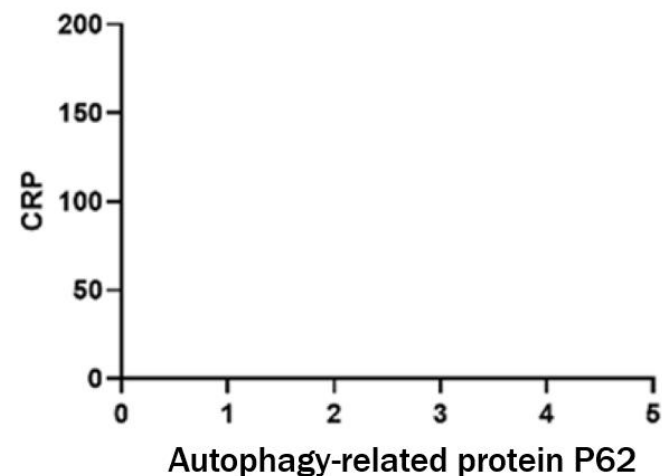
... problém je v tom, že „*at the bedside*“ zatím nejsme schopni zjistit, jestli u pacienta autofagie „běží“, nebo již „skončila“ ☹

Original Article

Expression of serum autophagy-related protein P62 in patients with severe pancreatitis and its correlation with prognosis

Yulong Luo¹, Lin Fan¹, Lixing Huang¹, Canhui Ouyang¹, Qiuping Zhu²

Am J Transl Res 2022;14(2):1376-1383



Lymfatická drenáž...



... tak o té víme skutečně málo ☹️

Lymfatická drenáž...



... tak o té víme skutečně málo ☹

Medical Hypotheses 142 (2020) 109748



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy



Lymphatic flow modulation as adjunct therapy for septic shock

Louis Gordon Pruitt*

Saint Anthony Hospital, Department of Emergency Medicine, 11567 Canterwood Boulevard Northwest, Gig Harbor, WA 98332, United States

Lymfatická drenáž...



... tak o té víme skutečně málo ☹️

JCI Insight 2024;9(1):e173440

Efficient pulmonary lymphatic drainage is necessary for inflammation resolution in ARDS

Pu-hong Zhang,^{1,2,3} Wen-wu Zhang,^{1,2,3} Shun-shun Wang,^{1,2,3} Cheng-hua Wu,^{1,2,3} Yang-dong Ding,^{1,2,3} Xin-yi Wu,^{1,2,3} Fang Gao Smith,^{1,2,3,4} Yu Hao,^{1,2,3} and Sheng-wei Jin^{1,2,3}

¹Department of Anaesthesia and Critical Care, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang, China. ²Key Laboratory of Pediatric Anesthesiology, Ministry of Education, Wenzhou Medical University, Zhejiang, China. ³Key Laboratory of Anesthesiology of Zhejiang Province, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang, China. ⁴Academic Department of Anesthesia, Critical Care, Resuscitation and Pain, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom.

The lymphatic vasculature is the natural pathway for the resolution of inflammation, yet the role of pulmonary lymphatic drainage function in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains poorly characterized. In this study, indocyanine green-near infrared lymphatic living image was performed to examine pulmonary lymphatic drainage function in septic mouse.

Lymfatická drenáž...



**MAnnual lymphatic Drainage to improve the outcomE
of patients **after septic shock****

ClinicalTrials.gov ID NCT05874895



MADAME trial

Lymfatická drenáž...



Slibná studie ... (CCM/2022)



Crit Care Med 2022; 50:924–934

Therapeutic Hyperthermia Is Associated With Improved Survival in Afebrile Critically Ill Patients With Sepsis: A Pilot Randomized Trial

OBJECTIVES: To test the hypothesis that forced-air warming of critically ill afebrile sepsis patients improves immune function compared to standard temperature management.

DESIGN: Single-center, prospective, open-label, randomized controlled trial.

SETTING: One thousand two hundred-bed academic medical center.

PATIENTS: Eligible patients were mechanically ventilated septic adults with: 1) a diagnosis of sepsis within 48 hours of enrollment; 2) anticipated need for mechanical ventilation of greater than 48 hours; and 3) a minimum temperature less than

Anne M. Drewry, MD, MSCI¹

Nicholas M. Mohr, MD, MS²⁻⁴

Enyo A. Ablordeppey, MD, MPH^{1,5}

Catherine M. Dalton, BA¹

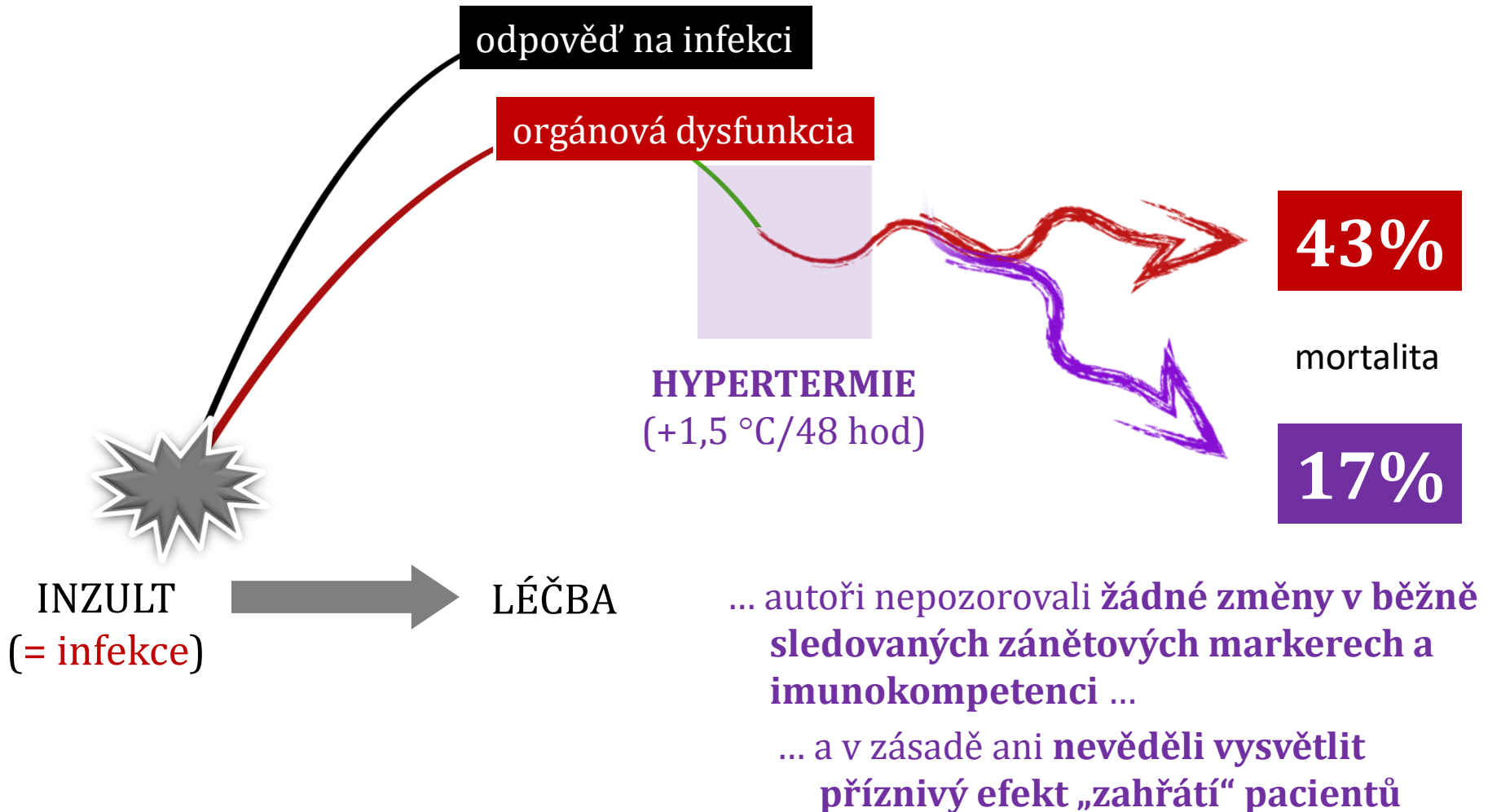
Rebecca J. Doctor, BA¹

Brian M. Fuller, MD, MSCI¹

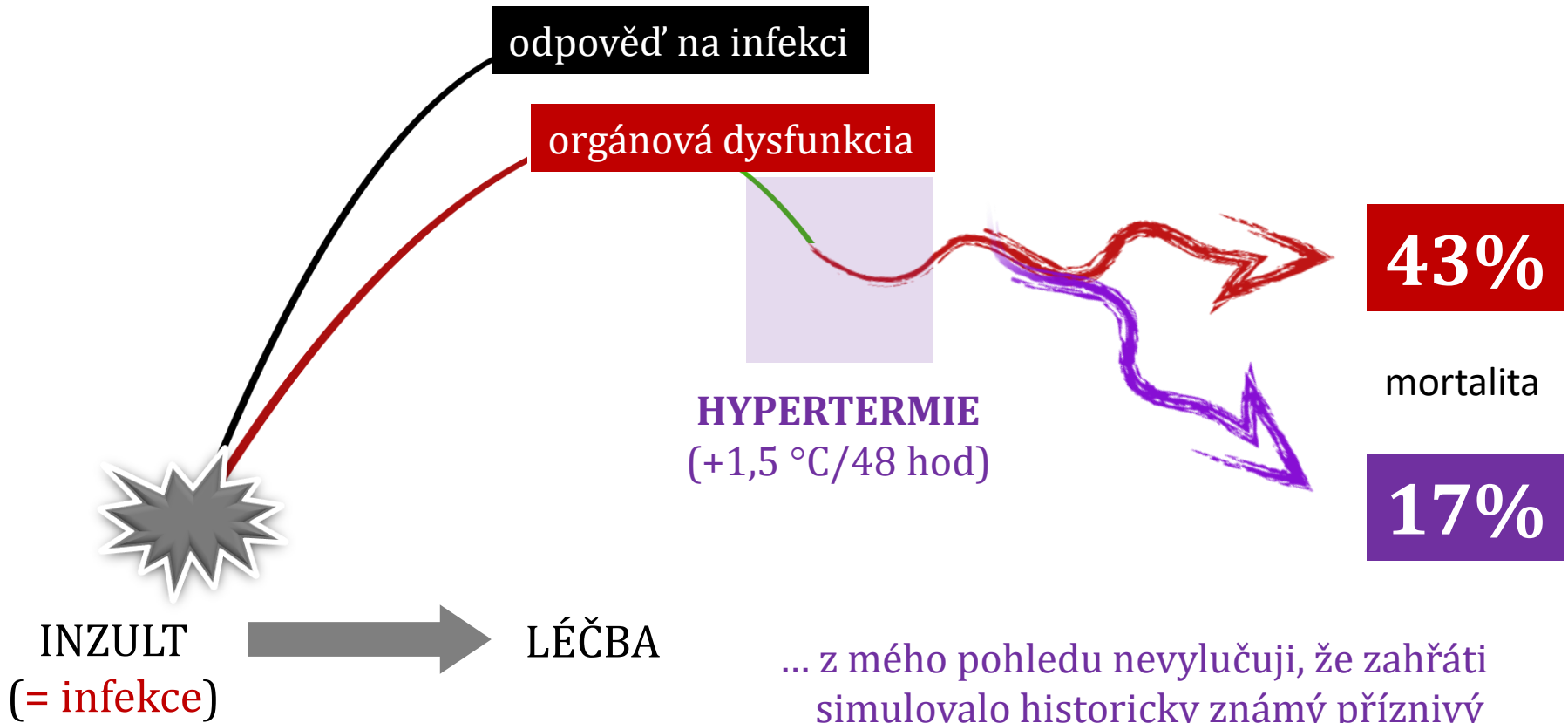
Marin H. Kollef, MD⁶

Richard S. Hotchkiss, MD¹

Slibná studie ... (CCM/2022)



Slibná studie ... (CCM/2022)



... z mého pohledu nevyklučuji, že zahřátí simulovalo historicky známý příznivý efekt „lázeňské léčby“ k indukci procesu plného uzdravení ☺

Naše zkušenost ... (CCM/2022)



... s terapeutickou hypertermií

Naše zkušenost ... (CCM/2022)



... „COVID-story“ z našeho pracoviště

... 44 ročná žena, od počátku respiračního selhání na ECMO podpoře

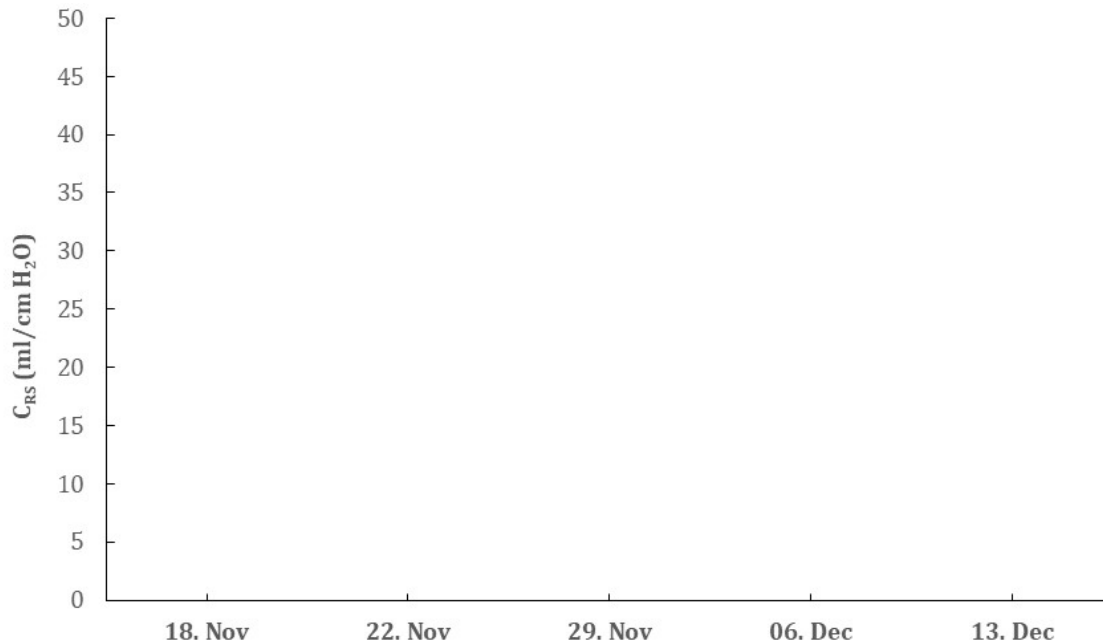
Naše zkušenost ... (CCM/2022)



... „COVID-story“ z našeho pracoviště

... 44 ročná žena, od počátku respiračního selhání na ECMO podpoře

... vývoj statické poddajnosti RS v průběhu prvního měsíce léčby



Naše zkušenost ... (CCM/2022)

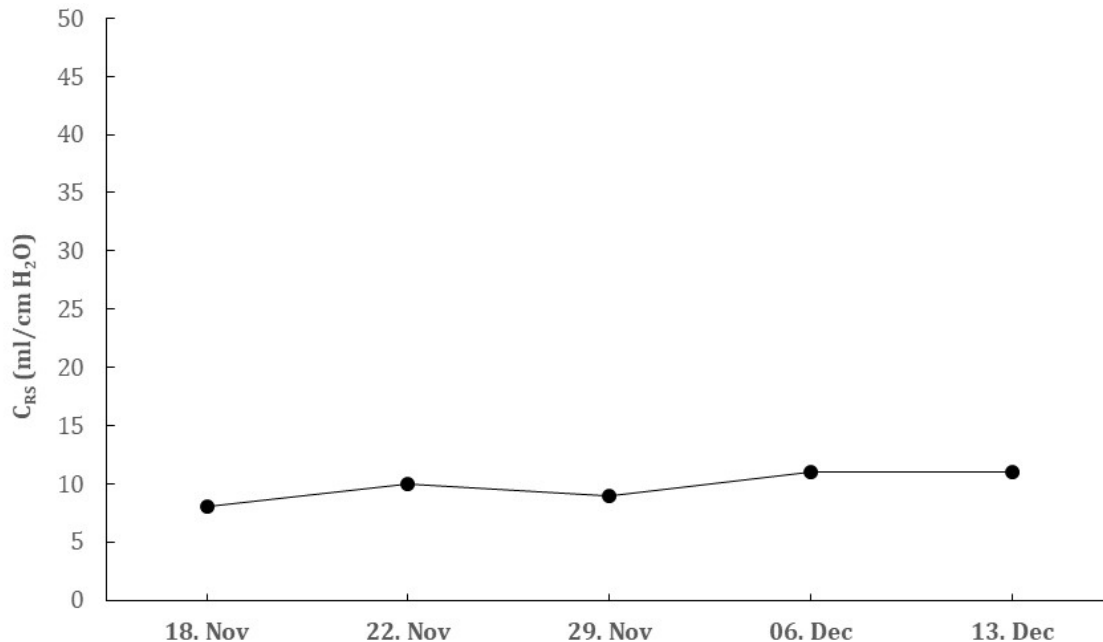


... „COVID-story“ z našeho pracoviště

... 44 ročná žena, od počátku respiračního selhání na ECMO podpoře

... vývoj statické poddajnosti RS v průběhu prvního měsíce léčby

... 5-denní aplikace „*heat-shot-ů*“ pomocí ECMO s cílem indukce HSR



Naše zkušenost ... (CCM/2022)

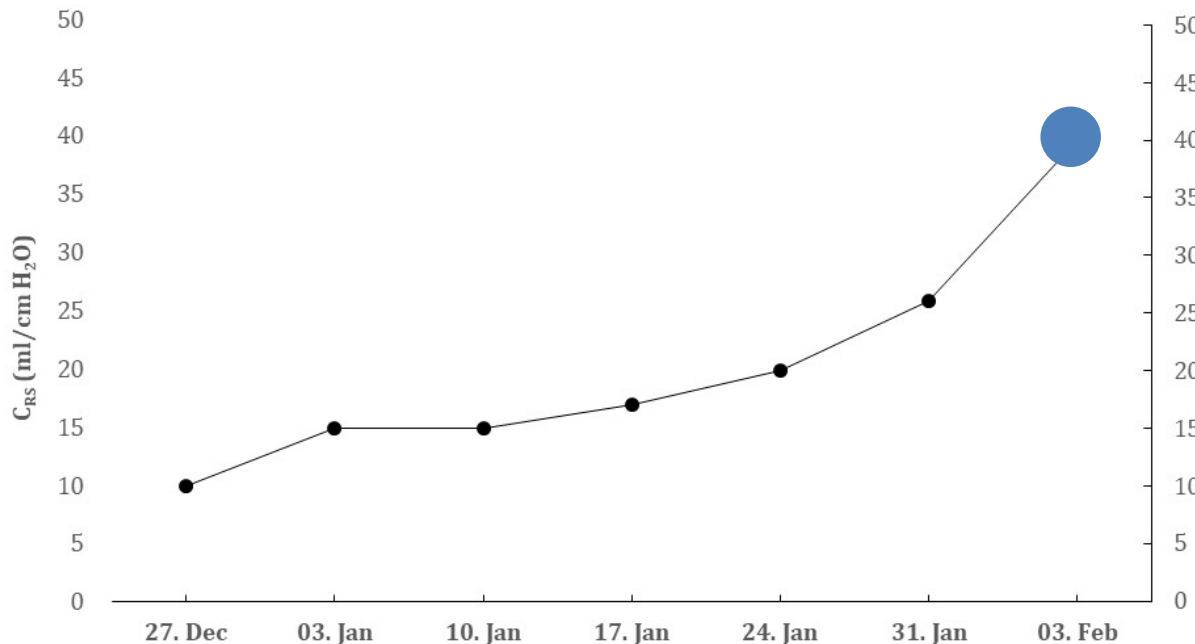


... „COVID-story“ z našeho pracoviště

... 44 ročná žena, od počátku respiračního selhání na ECMO podpoře

... vývoj statické poddajnosti RS v průběhu prvního měsíce léčby

... 5-denní aplikace „*heat-shot-ů*“ pomocí ECMO s cílem indukce HSR



... odpojená od ECMO

... po 4 dnech odpojená od ventilátoru

... aktuálně je doma a je v pohodě

Naše zkušenost ... (CCM/2022)



... the team that won 😊

V léčbě septického šoku je vždy
velikou výzvou časná vysazení noradrenalinu ...

Ještě větší výzvou je však uzdravit
pacienta, který se po vysazení noradrenalinu
nelepší ...

INDUKCE REZOLUCE ZÁNĚTU
je jednou z možných cest k úspěchu ...

**... a také možnou cestou k redukci
stále vysoké mortality v souvislosti se SS**



29. COLOURS OF SEPSIS

26. – 29. 1. 2027

Clarion Congress Hotel Ostrava

